

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE DE NANTES-ANGERS

Section d'ANGERS

Année 1968

N° 16

THÈSE
pour le
DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'État)

par

Bernadette GARDAIS
née Hardy

née le 24 Décembre 1938, à BOUÈRE (Mayenne)

Présentée et soutenue publiquement le

11-- NOV 1968

19

LOCALISATIONS OSSEUSES
DES LEUCEMIES MYELOÏDES CHRONIQUES

(à propos de trois observations personnelles)

Président : Monsieur le Professeur PERREAU

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE DE NANTES-ANGERS

Section d'ANGERS

Année 1968

N°

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

Bernadette GARDAIS

née Hardy

née le 24 Décembre 1938, à BOUÈRE (Mayenne)

Présentée et soutenue publiquement le

19

LOCALISATIONS OSSEUSES
DES LEUCEMIES MYELOÏDES CHRONIQUES
(à propos de trois observations personnelles)

Président : Monsieur le Professeur PERREAU



FACULTE MIXTE de MEDECINE et de PHARMACIE

- A N G E R S -

Directeur Honoraire de l'Ecole Préparatoire M. METZGER

Professeurs Honoraires de l'Ecole Nationale :

M.M. DAVID - ROUSSEAU - SARAZIN - AMSLER -

Vice-Doyen : M. R. ROUCHY

Assesseur : M.H. GERMAIN

I - PROFESSEURS

Professeurs Titulaires :

M.M.

COTTIN

Chimie Générale

DELAITRE

Clinique Médicale Infantile

DESJOBERT

Pharmacie Chimique et Toxicologie

FRESSINAUD

Clinique Médicale B

GERMAIN

Botanique et Cryptogamie

GOYER

Clinique Chirurgicale B

GUERIN

Biophysique Médicale

HERISSET

Matière Médicale

HERMANN

Clinique Ophtalmologique

JOLIVET

Chimie Analytique

LAFARGUE

Pharmacie Galénique

MARTIN

Pathologie Chirurgicale

MENARD

Hygiène et Médecine Sociale

NAULLEAU

Clinique Chirurgicale A

OURY

Clinique Pneumo-Phtisiologique

PERREAU

Clinique Médicale A

RENIER

Rhumatologie

ROUCHY

Clinique Obstétricale & Gynécologique



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555419_0013

II - PROFESSEURS SANS CHAIRE

M.M.	HOCQUET	Parasitologie (M.C.A.)
	PARSY	Oto-rhino-laryngologie
	PERTUS	Urologie
	ROGNON	Chirurgie Générale

III - MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

M.M.	AUGEREAU	Pharmacodynamie
	BAILLY	Physique
Mme	CAVELLAT	Anesthésiologie
M.M.	CARON	Electroradiologie
	COULLAUD	Physiologie
	DROZ	Histologie et Embryologie
	GUNTZ	Anatomie
	HY	Dermato-Vénérologie
	JOUBAUD	Médecine Générale et Expérimentale
	PILLET	Anatomie
	PILLOT	Bactériologie
	PLANE	Chirurgie Générale
Mlle	PRELOT	Zoologie
M.M.	TADEI	Thérapeutique
	de VERNEJOUL	Physique Médicale

IV - A G R E G E S

M.M.	GODLEWSKI	Neurologie et Psychiatrie
	TESTARD	Pédiatrie
	THUAU	Pathologie Médicale

Secrétaire de la Faculté M. R. MAILLEUX

Conservateur de la Bibliothèque de l'Université Mme GALKOWSKI

A MON MARI dont l'aide me fut très précieuse dans l'élaboration
de ce travail.

A MON PERE qui me donna le goût de la médecine

A TOUS CEUX qui me sont chers.

A NOTRE MAITRE et PRESIDENT DE THESE

Monsieur le PROFESSEUR P. PERREAU

Professeur titulaire de la chaire de Clinique Médicale A.

Médecin des Hôpitaux

Chevalier de la Légion d'Honneur

En reconnaissance pour le riche
enseignement reçu.

Nous le remercions de l'honneur
qu'il nous a fait de présider
cette thèse et de nous avoir
procuré les trois observations.

A NOTRE MAITRE

Monsieur le PROFESSEUR J. C. RENIER
Professeur Titulaire de la Chaire de RHUMATOLOGIE
Médecin des Hôpitaux.

qui nous a guidé dans ce travail.

Son enthousiasme, ses compétences nous font aimer la Rhumatologie et nous servent d'exemple.

A Monsieur le PROFESSEUR CARON
Maitre de Conférence Agrégé d'Electroradiologie

Nous le remercions pour son aide discrète mais efficace dans le choix de certaines références.

A Monsieur le PROFESSEUR PILLET
Professeur Agrégé d'Anatomie

En reconnaissance de l'enseignement qu'il nous a donné au cours de notre stage en chirurgie.

A Monsieur le PROFESSEUR FRESSINAUD

Professeur titulaire de la Chaire de
Clinique Médicale B.

Médecin des Hôpitaux

En témoignage de respectueuse
gratitude pour l'enseignement
et les conseils qu'il nous a
toujours donnés au cours de
nos études.

A Nos MAITRES d' EXTERNAT

Monsieur le Professeur NAULLEAU

Monsieur le Docteur BAYLE

Monsieur le Professeur ROUCHY

Monsieur le Docteur BONHOMME

A Nos MAITRES d' INTERNAT

Monsieur le Professeur AMSLER

Monsieur le Professeur NAULLEAU

Monsieur le Professeur PERREAU

Monsieur le Professeur FRESSINAUD

Monsieur le Professeur RENIER

Par délibération en date du 28 Janvier 1966, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

PLAN

=====

	<u>Pages</u>
INTRODUCTION	1
OBSERVATIONS	2 à 7
HISTORIQUE	8 & 9
ETUDE CLINIQUE	10 à 16
1° Fréquence, âge, date d'apparition : 10	
2° Symptomatologie 11 à 13	
3° Radiologie 13 & 14	
4° Topographie 15	
5° Biologie 15	
6° Evolution et pronostic 15 & 16	
ANATOMIE PATHOLOGIQUE	17 & 18
DIAGNOSTIC	19 & 20
TRAITEMENT	21
PHYSIOPATHOLOGIE	22 & 23
CONCLUSION	24
BIBLIOGRAPHIE	25 à 33

I N T R O D U C T I O N

=====

Les lésions osseuses au cours des leucémies myéloïdes de l'adulte sont rares.

Il nous a semblé intéressant, à l'occasion de trois nouvelles observations, de revoir le problème des atteintes du squelette dans les leucémies myéloïdes.

OBSERVATIONS

=====

I. - Monsieur B... , âgé de 43 ans est adressé dans le service au mois de Mars 1962 pour une leucose myéloïde découverte par un hémogramme demandé systématiquement à l'occasion de douleurs intercostales.

Examen clinique à l'entrée : le malade se plaint essentiellement de douleurs intercostales et d'une asthénie. Il existe une fébricule à 37°6 - 37°8.

La rate déborde de 9 cms, atteignant la ligne médiane. Elle est régulière, dure, indolente et mate. Le foie est de volume normal. Il n'y a pas de ganglions.

Examens biologiques :

Hémogramme :

Erythrocytes	3.200.000 /mm ³
Leucocytes	177.000 /mm ³

Formule :

Cellules souches	2
Promyélocytes	0,5
Myélocytes neutrophiles	14
Myélocytes éosinophiles	1
Métamyélocytes	20
Polynucléaires neutrophiles	45



Fig. 1 Observation n° 1

Fracture du col Fémoral droit

Eosinophiles	1,5
Basophiles	4
Lymphocytes	0,5
Monocytes	1,5
Plaquettes	460.000 / mm ³

La V.S. est à 35 - 75.

Le malade prend du Misulban et est revu très régulièrement. A plusieurs reprises, il reçoit quelques transfusions de sang. A aucun moment il n'absorbe de corticoïdes.

Il est hospitalisé le 4 Mai 1964 pour des douleurs inguinales à la marche évoluant de façon intermittente depuis 3 mois, accentuées par la fatigue.

Un mois auparavant, en donnant un coup de pied, le malade ressent une vive douleur au niveau de la hanche droite.

A l'examen : impossibilité d'appui sur le membre inférieur droit. la flexion de la cuisse sur le bassin ne dépasse pas 90° et les rotations sont très diminuées.

Radiologiquement, on constate : une image ostéolytique de la tête fémorale et du col avec petite image de tassement : fracture de la partie sous-capitale. Le 17/8/64, malgré des séances de radiothérapie locale, on note une fracture du col fémoral droit avec déplacement important, effritement de la base de la tête fémorale, pas de reconstruction appréciable (Fig. 1) . L'état hématologique est celui d'une rémission : rate à peine palpable

: leucocytes 5.000 / mm³

Formule :

Cellules souches	4,5
Myélocytes éosinophiles	1
Myélocytes neutrophiles	16,5
Polynucléaires neutrophiles	38
Eosinophiles	4,5
Basophiles	14
Lymphocytes	16,5
Monocytes	2
Métamyélocytes	3

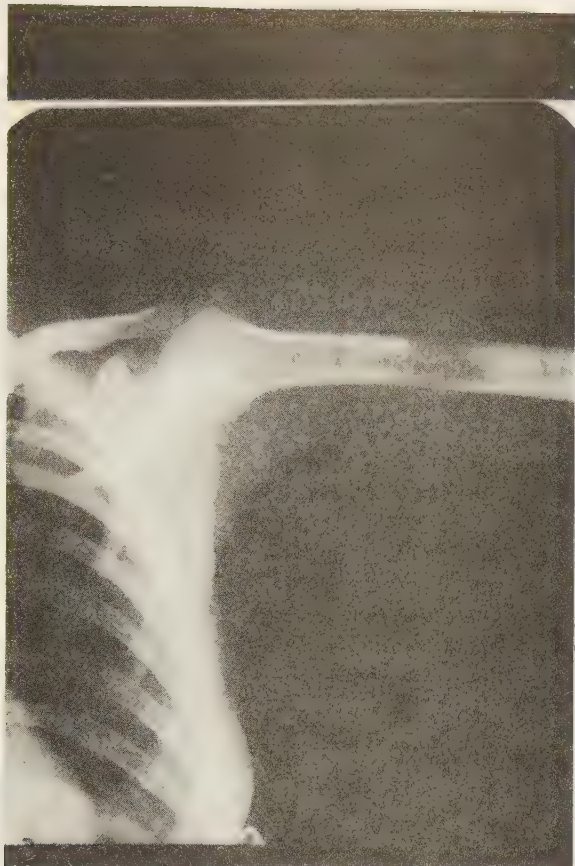


Fig. 2

Observation n° 2

Zone d'ostéolyse de la diaphyse
humérale gauche



Fig. 3

Observation n° 2

Fracture de la diaphyse
humérale gauche

Après plusieurs séances de radiothérapie, la rééducation est entreprise avec reprise de la marche.

Le 28/9/1964, le malade revient dans le service pour des fourmillements des membres inférieurs et une rétention d'urine. Il présente une paraplégie flasque avec un syndrome de compression médullaire. Les radiographies du rachis montrent alors une décalcification vertébrale diffuse sans fracture évidente. L'exitus survient le 31 Octobre 1964 lors d'une aplasie post-thérapeutique alors que l'état du malade devenu grabataire s'était dégradé assez rapidement.

L'hémogramme quelques jours avant le décès est le suivant : leucocytes 800 / mm³ . Le frottis médullaire est très peu dense et présente une diminution des myélocytes sans augmentation notable des myéloblastes.

En conclusion : fracture du col fémoral droit, décalcification rachidienne avec paraplégie à la période terminale d'une leucémie myéloïde chronique chez un homme de 43 ans.

II. - Madame B... , âgée de 33 ans entre dans le service le 17 Juin 1964. Depuis le mois de décembre, elle accuse une augmentation du volume de l'abdomen. Elle est vue en consultation au mois de Mars pour une splénomégalie. L'hémogramme permet de poser le diagnostic de leucémie myéloïde : leucocytes 201.000 / mm³

Il n'existe pas d'antécédents notables. Cette malade reçoit du Misulban à doses dégressives. Elle est suivie régulièrement depuis.

Le 9 Août 1966, elle reçoit une corticothérapie à raison de 6 comprimés par jour durant 2 mois (Mai et Juin 1966).



Fig. 4 Observation n° 3

Condensation de la berge externe de l'articulation sacro-iliaque droite.

Devant l'augmentation douloureuse de la rate, on décide de quelques séances de radiothérapie locale (3 séances). Cette dernière entraîne une amélioration clinique notable : diminution importante du volume de la rate; bon état général et une rémission périphérique.

Leucocytes	2.400 / mm3
Cellules souches	1,5
Myélocytes	7,5
Eosino.	0,5
Métamyélocytes	2,5
Polynucléaires	62,5
Eosino.	1
Baso	15,5
Lympho	8
Monocytes	1

La malade est à nouveau hospitalisée au mois d'Octobre 1966 pour une douleur du bras gauche d'apparition brutale. Elle s'accompagne de signes généraux importants :

asthénie - anorexie - amaigrissement - fièvre à 38° -
pouls 86.

Sur le plan hématologique, la rate a brusquement augmenté de volume depuis quelques jours et l'hémogramme montre une leucopénie sévère : 800 leucocytes / mm3. Dès le début de son séjour, les douleurs s'accroissent pour devenir vite intolérables. Une radiographie montre alors une région lacunaire bien limitée au niveau du 1/3 moyen de la diaphyse humérale gauche. (Fig. 2). Le 21 Novembre lorsqu'on tente la mise en place d'un plâtre, il se produit une fracture pratiquement spontanée de la diaphyse humérale (fig. 3) . La radiothérapie fait disparaître pendant quelques jours les douleurs au niveau du foyer de la fracture.

Un mois après, l'état de la malade est plus grave : augmentation très importante de la splénomégalie, fièvre permanente, adénopathies axillaires et cervicales. L'apparition d'une parotidite précède de peu la mort qui survient le 7 Janvier 1967.

Une biopsie ganglionnaire pratiquée quelques jours avant le décès donne les résultats suivants : métaplasie myéloïde ganglionnaire avec nombreuses cellules hématopoïétiques de type blastique.

En conclusion : Leucémie myéloïde chronique chez une femme de 33 ans évoluant pendant 2 ans et demi. Fracture spontanée de l'humérus à la phase terminale.

III . - Madame G... , âgée de 37 ans présente une leucémie myéloïde chronique depuis Novembre 1966 : très grosse rate; 400.000 leucocytes. Elle a reçu du Misulban : 4 comprimés par jour à doses dégressives.

Elle fait figure de rescapée lorsqu'elle est hospitalisée pour la 4ème fois dans le service depuis Décembre 1966. Successivement , en effet, nous avons observé : une transformation aiguë en Mai 1967 avec 64 % de cellules blastiques sur le frottis médullaire, un muguet buccal et oesophagien (ce dernier radiologiquement visible) et une ulcération nécrotique inférieure gauche avec herpès géant, le 22 Juin.

On l'examine à nouveau le 25 Août 1967 : la fièvre est à 40° avec de grandes oscillations malgré la corticothérapie, la rate dépasse l'ombilic pour atteindre le pubis en bas et la fosse iliaque droite , occupant presque tout l'abdomen. L'hémogramme apporte des résultats toujours alarmants :

2.670.000 hématies / mm³

2.400 / mm³ leucocytes dont 41,5 % de myéloblastes.

30.000 / mm³ Plaquettes.

Brutalement, dans la soirée du 1er septembre, on est appelé au lit de la malade qui se plaint d'une violente douleur du

flanc droit prédominant dans l'angle costo-lombaire irradiant vers la cuisse droite. Cette douleur, prise momentanément pour une crise de coliques néphrétiques, ne s'accompagne pas de signes urinaires et n'est pas sensible aux anti-spasmodiques. Le lendemain, des radiographies sont pratiquées :

condensation de la région iliaque droite (Fig.4)
et épaissement cortical de la diaphyse fémorale
des deux côtés, surtout à droite.

Les clichés portant sur le reste du squelette sont normaux . Les douleurs osseuses disparaissent plus ou moins spontanément tandis que l'état général et hématologique (épitaxis - fièvre - splénomégalie) restent très graves. La malade ne décède pourtant qu'au mois de Janvier 1968.

En conclusion : Leucémie Myéloïde chez une femme de 37 ans en transformation aiguë depuis Mai 1967. Condensation de l'aile iliaque droite et épaissement de la corticale fémorale.

HISTORIQUE

=====

Deux ans après la description originale de la Leucémie par VIRCHOW, HESCHL fait état en 1847, d'une lésion ostéolytique chez un leucémique. Plus tard, NEUMANN, en 1878, rapporte deux nouveaux cas de lésions destructrices au niveau du squelette.

La découverte de ROENTGEN en 1895 marque une nouvelle étape. Déjà les diagnostics hématologiques sont rendus plus sûrs avec ERLICH qui, en 1891, met au point sa coloration triacide. L'utilisation des rayons X permet alors d'élargir le champ d'observation dont les preuves ne reposaient que sur les seules données nécropsiques.

C'est ainsi que la publication de Von JAKSCH en 1901 comporte des reproductions de documents radiographiques : périostose et ostéosclérose généralisées chez une malade de 34 ans atteinte de leucémie myéloïde.

Quelques cas sont ensuite rapportés : PFORRINGER en 1913, HOERNISCH et QUERNER, FEER, LUNDHOLM, MATERNOWSKA et REDLICH. Des études radiologiques sont effectuées par OESTERLIN, ABT et TAYLOR.

Ensuite les travaux les plus connus sont ceux de BATY,

et VOGT, CRAVER et COPELAND. Citons encore les exemples de KARSHNER, POYNTON et LIGHTWOOD , ERLICH et FORER. Certaines de ces études concernent les leucémies de l'enfant, de même l'importante étude de SILVERMAN en 1948.

La thèse de QUENARD se rapporte aux hémopathies ostéotropes en général, individualisant plus spécialement une forme atypique : la myélose aleucémique ostéomalacique.

De SEZE et RYCKEWAERT consacrent à ces localisations un chapitre de leur manuel sur les maladies des os et des articulations.

Les cas isolés de METTIER et RUSK ; MEYER et FRIEDMANN, NESBITT, STUHL et ROUFFIAT, OLMER et MONGIN, ainsi que la thèse de FIEVEZ de LILLE en 1957 constituent les premiers documents concernant uniquement les leucémies myéloïdes.

En France, le travail le plus important sur cette question a été présenté par BOUSSER et ses collaborateurs et par CHOMETTE et LAUMONIER à la séance du 14 Décembre 1959 de la Société Française d'Hématologie, consacrée aux lésions osseuses des hémopathies malignes.

En 1960, MAZARE fait état d'une leucose myéloïde accompagnée d'une tumeur osseuse. IZARN en 1962, publie un cas de leucose myéloïde à forme tumorale osseuse révélatrice. La même année REVOL et ses collaborateurs présentent l'observation d'une forme pseudo-myélomateuse.

DANET, dans sa thèse en 1965 consacrée aux aspects rhumatologiques des leucoses, apporte trois observations supplémentaires concernant les localisations de leucémie myéloïde au niveau du squelette.

En 1967, MINICONI signale un nouveau cas.

ETUDE CLINIQUE

=====

1°) - FREQUENCE , AGE, STADE d'APPARITION

D'après certains auteurs (SCHINZ, PUGH, COLEY, SHANKS), la leucémie myéloïde chronique ne donne que très rarement des lésions osseuses à tel point que beaucoup de traités ne les mentionnent même pas. CRAVER et COPELAND qui signalent 6 cas de formes ostéopathiques parmi 86 leucémies lymphoïdes, ne trouvent qu'une seule localisation osseuse parmi 82 leucémies myéloïdes, soit 1,2 %. UEHLINGER donne le même pourcentage de fréquence. D'autres auteurs, par contre, donnent des statistiques bien différentes : 15,4 % pour WINDHOLZ et FOSTER ; 8,1 % pour BOUSSER et 0,6 % pour PASCUCCI. Cette divergence des résultats tient à la variabilité des méthodes utilisées : contrôle radiologique systématique ou orienté par la clinique, vérification anatomique.

DE SEZE pense que certaines lésions visibles radiologiquement sont muettes cliniquement.

Ces localisations sont signalées chez l'adulte où la leucémie myéloïde est plus souvent rencontrée et à un stade avancé de l'évolution.

2°) - SYMPTOMATOLOGIE

- Les douleurs -----

Ce signe est assez fréquent. BOUSSER dans une étude portant sur 47 malades , en trouve dans 38 % des cas. Elles apparaissent à n'importe quel moment de l'évolution ne correspondant pas toujours à des lésions radiologiques visibles. Elles sont d'autant plus vives et intolérables que l'on se rapproche de la période terminale s'accompagnant alors la plupart du temps de signes radiologiques.

Soit localisées, soit diffuses, elles sont intenses surtout la nuit et difficilement calmées par les opiacés. Elles peuvent prendre tous les types : lumbago, sciatalgies, névralgies intercostales, torticolis ; d'apparition spontanée évoluant par crises de plusieurs heures à plusieurs jours.

Les cas où la douleur provoquée existe sont beaucoup plus fréquents à tel point que certains auteurs comme CRAVER et WINTROBE, après HEUCK qui décrivit ce signe en 1875, font de la douleur à la pression du sternum un signe évocateur de la maladie. La douleur provoquée est dans l'ensemble plus précoce que la douleur spontanée, sauf exception (OLMER, GROS et FRUHLING, LAYANI). Dans notre cas n° 1, la fracture du fémur survenue quelques mois avant la mort était peu douloureuse. Par contre, la malade du cas n° 2 a présenté des douleurs atroces au niveau du membre supérieur gauche pendant ses derniers mois d'évolution. De même, dans notre cas n° 3, c'est une brutale crise pseudo-néphrétique qui fit découvrir la condensation de la branche ischio-pubienne droite et de la corticale du fémur.

- Les tumeurs -----

Siègent en n'importe quel point du squelette, de grosseur variable, décelables cliniquement au niveau des os longs,

ou responsables de complications extrêmement préjudiciables ; hypertension intra-crânienne, exophtalmie, paraplégies. Ainsi les troubles oculaires et cérébraux sont très importants chez la malade de MUNK qui présentait, en plus d'une tumeur de la base du crâne, une tumeur ulcérée du pied.

- Les fractures spontanées

Parmi les nombreux cas de la littérature, la fracture spontanée est un symptôme très rare. CROIZAT, REVOL et BERTOYE publient un cas de fracture de D. II . De SEZE et RYCKEWAERT rapportent un cas de fracture de L I par tassement , de même HOREAU au niveau de D 12. MARQUEZY signale une fracture de côte ainsi que STUHL.

Au niveau des os longs, ces fractures semblent aussi rarement signalées. GROS et ses collaborateurs ont observé un cas de fracture du fémur au cours d'un sarcome myéloblastique qui s'est transformé ultérieurement en leucémie myéloïde.

A l'étranger, le cas n° 3 de MENDL et SAXL comporte une fracture de L. 4 . MEYER et FRIEDMANN décrivent un cas de fracture spontanée du fémur droit chez une femme de 52 ans. Le malade de NESBITT et ROTH présente lui aussi une fracture : elle siège au niveau du plateau tibial droit.

C'est l'observation de OLMER et MONGIN qui constitue le cas le plus original. Il s'agit d'un malade de 63 ans chez qui une fracture spontanée du fémur gauche constituait le symptôme initial d'une leucémie myéloïde apparue hématologiquement quelques semaines plus tard et aboutissant à la mort. IZARN fait état d'un cas semblable en 1962.

Notre malade n° 1, déjà grabataire après sa fracture spontanée du fémur, a présenté une paraplégie à la phase terminale, alors que l'on constatait un affaissement de plusieurs vertèbres lombaires à la radiographie.

Dans les atteintes des membres, le moindre mouvement au niveau du foyer de fracture, exagère les douleurs les rendant plus localisées (cas n° 2).

Un dernier signe plus particulier mérite d'être évoqué dans ce chapitre : celui de la facilité de la ponction sternale dans les formes ostéoporotiques, contrairement aux formes sclérosantes. Cette dernière éventualité doit faire rechercher une splénomégalie myéloïde, affection de nosologie distincte.

3°) - RADIOLOGIE

Pour qu'une atteinte osseuse dans les leucémies soit visible, il faut que la maladie soit suffisamment avancée. C'est pourquoi les découvertes radiologiques sont moins nombreuses que ne le laissent supposer les constatations anatomiques. Elles donnent des images d'ostéoporose, d'ostéosclérose, de réactions périostées ou de tumeurs.

Les lésions d'ostéoporose représentent les aspects les plus répandus. Elles sont fréquemment localisées soit dans la région diaphysaire des os longs, soit aux extrémités des membres (cas de TOWNSEND et BOUVIER). Ce sont ailleurs des zones d'ostéolyse ponctuelle donnant à l'os un aspect vermoulu ; celles-ci sont souvent discrètes. En plage, les zones atteignent alors le bassin, le crâne, réalisant un aspect pseudo-myélomateux. Enfin, également localisées, on a décrit des altérations métaphysaires en bande transversale analogue aux lésions rencontrées dans les leucoses aiguës. Elles ont été souvent comparées aux lésions du scorbut. A l'extrême, les lésions locales peuvent réaliser un aspect pseudo-malacique affectant les zones osseuses où le poids du corps est le plus marqué : col fémoral.

Dans d'autres cas, les lésions sont généralisées. Il s'agit alors d'une décalcification diffuse apanage pour QUENARD des myéloses subleucémiques ou aleucémiques. Les auteurs lyonnais parlent

de myéloses ostéo-malaciques. MINICONI rapporte pourtant un cas de décalcification diffuse au cours d'une leucémie tout-à-fait typique par ailleurs.

Il est exceptionnel de rencontrer des images d'ostéosclérose généralisée rappelant la maladie d'Albers-Schonberg. SILVER-MANN n'en signale qu'un cas, tandis que KRAEWKY et SACHAROFF en rapportent deux observations. La forme localisée est relativement plus fréquente. Elle pose un problème de diagnostic différentiel avec les lésions osseuses de l'ostéomyélosclérose ou splénomégalie myéloïde. Dans beaucoup de publications les limites nosologiques semblent floues (HEUCK, SCHMORL, LEHNDORFF et ZACK, SCHWARZ).

Seul le cas de METTIER et RUSK mérite l'attention : leucémie myéloïde avec ostéosclérose qui, après 3 ans et demi d'évolution, se transforme en leucémie aiguë. De SEZE et RYCKEWAERT en signalent quelques exemples.

Une classe à part peut être isolée : celle des lésions associées où les zones ostéoporotiques voisinent avec des plages condensantes. C'était le cas pour une malade de 59 ans présentée par CRAVER et COPELAND : de telles lésions furent observées au niveau du crâne. Les observations de PASCHLAU, puis celle de BOIDIN, BOUSSER et DELZANT, cette dernière comportant un processus plutôt myéloblastique, constituent d'autres rares exemples.

Les lésions périostées réalisent radiologiquement un décollement du périoste qui est séparé de l'os central par une zone claire . Cette forme plutôt rencontrée dans la leucose aiguë a été signalée par APITZ. Notre cas n° 3 présentait un simple épaissement de la corticale fémorale.

Les tumeurs sont facilement reconnues radiologiquement et souvent accompagnées d'autres lésions osseuses (TOWNSEND). Ces tumeurs sont entourées parfois de discrètes calcifications des parties molles. La corticale est en général érodée.

Tels sont les principaux aspects radiologiques rencontrés.

4°)- TOPOGRAPHIE

Dans l'ensemble de la littérature, les zones d'ostéolyse, de condensation, de réactions périostées ou les tumeurs sont signalées dans n'importe quel point du squelette. Il semble cependant que les complications osseuses apparaissent avec prédilection au niveau du rachis et de certains membres : fémur en particulier. Les autres localisations : côtes (OBERLING et GUERIN) , crâne (STUHL) , tibia (NESBITT) , bassin (ROSENBLUM, TOWNSEND, LAYANI) font davantage figure d'exception. Certaines images étendues sont véritablement d'aspect pseudo-myélomateux (OLMER, LAYANI et ASCHENAZY, SNAPPER, CLEMENS, BOUSSER, REVOL, OTTAVIANI).

5°)- BIOLOGIE

Aucune anomalie majeure n'a été signalée. Notre observation n° 3 comporte un bilan phospho-calcique. Seules les phosphatases alcalines sont sensiblement augmentées : 18 U.

6°) - EVOLUTION et PRONOSTIC

L'évolution des ostéopathies est très variable.

a) Date d'apparition

Dans beaucoup de cas, les malades ne survivent que quelques mois après la localisation osseuse de leur hémopathie. Notre malade n° 1 qui a survécu 2 ans après sa fracture du col du fémur constitue peut-être une exception.

Les différentes études nécropsiques ou les biopsies pratiquées soit au niveau des tumeurs, soit des foyers de fracture, semblent confirmer cette impression générale : la lésion osseuse visible radiologiquement ou cliniquement palpable, est contemporaine de la période aiguë terminale. L'apparition d'adénopathies avec myéloblastes dans notre cas n° 2 et la transformation aiguë, hématologiquement évidente dans notre cas n° 3, soulignent notre identité de vue.

b) Incidence pronostique

On peut donc dire, tout au moins pour les lésions localisées, que leur apparition constitue dans l'ensemble un signe redoutable et annonce une transformation myéloblastique rapide. Dès lors, l'évolution de la maladie ne dépend plus que du comportement hémopathique propre. Les éventuelles complications de décubitus cependant et les douleurs intolérables contribuent sans nul doute à l'aggravation de l'état général précipitant l'issue fatale.

Les lésions généralisées semblent être de meilleur pronostic : le malade de METTIER et RUSK survit 3 ans.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

=====

Les travaux concernant la nature des lésions aboutissent tous à la même classification :

- ostéolyses
- ostéosclérose
- réactions périostées
- tumeurs.

. Macroscopiquement, dans la forme ostéolytique, l'os apparaît fragile, mou, léger ; la cavité médullaire est élargie et une moelle rouge sombre , à moitié nécrosée, s'en écoule. Les surfaces articulaires sont respectées.

. Microscopiquement , l'aspect ostéolytique est représenté par un tissu mou, pauvre, où les travées sont réduites à l'état de ruines. Les canaux de Havers sont dilatés. L'ostéolyse est rarement lacunaire, ostéoclastique, le plus souvent régulière par résorption lisse (CHOMETTE). Des phénomènes nécrobiotiques infarctoïdes peuvent se voir.

Dans les ostéoscléroses, l'os est blanc ivoire, lisse et dur, lourd et cependant fragile. La cavité médullaire est réduite. Microscopiquement, la diminution des ostéoclastes traduit le manque de résorption osseuse. Les travées osseuses sont épaissies ce qui fait disparaître les canaux de Havers.

Bien que la plupart des anciennes descriptions de lésions ostéosclérosantes seraient considérées actuellement comme faisant partie d'une maladie autonome, différente de la leucémie myéloïde , l'ostéomyélobiose, certains auteurs ont décrit au cours de la leucose granulocytaire une véritable fibrose de la moelle. Cette image serait l'aboutissement selon eux de toute leucose prolongée ; le reticulum sclérosé emprisonne de rares îlots myéloïdes pouvant aller jusqu'à une exceptionnelle ossification endostale métamorphique.

L'ostéogénèse périostée correspond à une irritation du périoste par des infiltrations leucémiques sous-jacentes.

Des tumeurs ont été signalées. L'infiltration est en général plus myéloblastique (ELLERMANN, HALLERMANN, MAZARE, MUNK, OBERLING et GUERIN) que myélocytaire (ROSENBLUM , GROS et FRUHLING) image s'isolant de l'hyperplasie médullaire avoisinante, effaçant l'aspect préexistant du tissu hémoformateur.

Toutes ces lésions peuvent bien entendu rester infraradiologiques.

D I A G N O S T I C

=====

Avant tout, il faut savoir que les lésions osseuses des leucémies myéloïdes peuvent exister et pratiquer des clichés radiographiques à la moindre douleur persistante, parfois même systématiquement dans la période terminale.

Inversement, devant toute ostéoporose généralisée chez un malade âgé, il faut demander un examen hématologique. Dans tous les cas, le diagnostic est facile.

Pourtant, il faut rappeler le cas de GROS et FRUHLING où la leucémie n'apparut que 2 ans après la découverte du sarcome myéloblastique au niveau du fémur. De même, on doit citer les cas de OLMER et MONGIN et de IZARN où les signes osseux précèdent l'apparition de la leucémie.

Le problème est plus difficile lorsque la décalcification survient chez des malades soumis depuis longtemps à un traitement corticothérapique ou ayant dépassé l'âge de la ménopause. L'ostéoporose dans ces cas ne peut être rattachée à la leucose sans examen anatomo-pathologique. Etant donné l'absence de corticothérapie

antérieure et l'âge de deux de nos malades (n° 2 - n° 3), cette question délicate a pour nous été vite résolue.

Dans les formes décalcifiantes, les métastases cancéreuses avec réaction pseudo-leucémique sont également trompeuses. L'absence de splénomégalie et la découverte d'un cancer primitif recherché systématiquement mettent un terme à toute discussion.

Citons encore les difficultés rencontrées dans les formes pseudo-myélomateuses. Hématologiquement aucune confusion n'est possible avec la maladie de KAHLER. De même, le bilan humoral permet vite de rectifier le diagnostic. L'association des deux affections est toutefois possible (JORKE et KUHN ; STOBBE ; HOLLARD).

En face de certaines lésions radiologiques évidentes d'ostéosclérose, il ne sera pas toujours facile d'éliminer une splénomégalie myéloïde d'une forme aleucémique ou subleucémique de leucémie myéloïde authentique. La biopsie osseuse, le dosage des phosphatases alcalines leucocytaires et la recherche du chromosome Philadelphie peuvent constituer des éléments précieux. En fait, ces formes pauci-cellulaires de la leucémie myéloïde sont heureusement assez rares.

Quant aux tumeurs, elles peuvent poser le problème d'association de la leucose avec des hématosarcomes de nature histologique variée : plasmocytomes, réticulosarcomes, lymphosarcomes. En général, pour les deux dernières variétés, les localisations sont rarement osseuses (PETERS).

T R A I T E M E N T

=====

Etant donné le stade d'apparition de la lésion osseuse au cours de l'hémopathie, le traitement est assez illusoire, symptomatique.

Contre la douleur, deux catégories de médicaments sont employés : les salicylés, les opiacés. Ils n'ont malheureusement qu'un effet très transitoire.

La radiothérapie peut également être employée à titre antalgique, mais les doses doivent être prudentes afin de ne pas hâter l'évolution myéloblastique : on emploie localement des doses de 1500 à 4000 r.

Dans notre cas n° 2, cette thérapeutique a donné de bons résultats sur les douleurs, mais elle n'a pas supprimé l'impotence fonctionnelle du membre atteint.

Les formes ostéosclérosantes généralisées bénéficient de transfusions car l'anémie est souvent intense. Mais dans l'ensemble, le pronostic dépend surtout du traitement de la leucose elle-même et sur ce point toutes les thérapeutiques restent bien souvent décevantes au stade des complications osseuses.

Le problème chirurgical ne se pose pratiquement pas chez ces malades. Mais les possibilités n'ont été jusqu'ici guère étudiées.

PHYSIOPATHOLOGIE

=====

Il existe une liaison anatomique étroite entre le tissu osseux et le tissu hématopoïétique. Ainsi, chaque hémopathie comporte un potentiel ostéotrope. Les faits cliniques montrent pourtant que si l'on considère les diverses variétés d'hémopathies malignes, la fréquence des déterminations osseuses est bien inégalement répartie. La discussion physiopathologique est donc centrée sur deux problèmes essentiels : pourquoi cette rareté de l'atteinte osseuse dans la leucémie myéloïde ? Quels mécanismes invoquer ?

Une première hypothèse proposée par ASCHKENASY peut expliquer le caractère exceptionnel de l'atteinte osseuse. La nature assez libre des cellules hématopoïétiques dans le tissu médullaire, leur facilité à partir d'un point de départ bien localisé de s'étendre dans tous les viscères, leur déversement continu dans la circulation sanguine périphérique qui sert ainsi de trop-plein à l'hyperplasie médullaire vite débordante, représentent des particularités que personne n'ose contester aux leucémies. En vertu de ces qualités, l'hyperplasie myéloïde perd la plupart du temps son potentiel de destruction locale exercé sur un tissu voisin : en l'occurrence, l'os. En outre, dans les leucémies lymphoblastiques des enfants qui, eux, possèdent à l'état normal un secteur hématopoïétique intra-médullaire étendu au maximum, les lésions osseuses visibles radiologiquement peuvent atteindre 50 % des cas. Chez l'adulte, il en est tout autrement, puisqu'il existe une grande marge d'expansion intra-osseuse

du tissu hémo-formateur. On peut penser également que la plupart des leucémiques meurent avant le stade tardif d'apparition des lésions osseuses.

Quant aux mécanismes invoqués généralement, ils diff rent suivant le processus rencontré. Dans les lésions destructives, faute de trouble humoral probant, le rôle des parathyro ides doit être rejeté. Pour BOUCHUT et GUICHARD, une certaine vaso-dilatation locale serait responsable de l'ostéolyse. LERICHE a montré que cette vaso-dilatation était d calcifiante. Le phénomène n'est cependant pas constamment retrouvé. PETRAKIS enfin, prétend que les vaisseaux en hypertension érodent à leur contact la charpente osseuse. Pour expliquer les lésions condensantes, il faut rappeler que BUSCH, en ligaturant l'artère nourricière d'un os, obtient une ostéopétrose en envoyant dans les vaisseaux du squelette des embols de mercure. Les caillots blancs leucémiques pourraient jouer le même rôle. Dans l'ensemble, toutes les explications données sont en fait peu convaincantes.

Enfin , les lésions osseuses peuvent-elles être la conséquence de la thérapeutique : radiothérapie - chimiothérapie - cortico ides ? On connaît bien le rôle d calcifiant des cortico ides, en particulier dans les traitements au long cours ; nos malades n'avaient reçu avant leur lésion osseuse ni corticothérapie prolongée, ni radiothérapie. Quant au Misulban, qui a fait l'objet d'une expérimentation clinique très vaste, il n'a jamais été incriminé dans les lésions osseuses. En outre, il existe des observations dans lesquelles l'atteinte osseuse a précédé l'apparition de l'hémopathie (OLMER, IZARN).

C O N C L U S I O N

=====

- Les localisations osseuses sont rares au cours des leucémies myéloïdes chroniques.

- Elles peuvent se manifester par des douleurs d'allure banale ou par des signes plus évocateurs : fracture spontanée ou tumeur. L'examen radiologique décèle une zone d'ostéolyse, un décollement périosté, moins souvent une ostéocondensation localisée.

- L'apparition de ces lésions constitue un élément hautement péjoratif : elle est le plus souvent contemporaine d'une transformation aiguë.

B I B L I O G R A P H I E

=====

1. - ABT I. A.
A case of aleukemic leukemia with clinical symptoms
of aplastic anemia.
... M. Clin. N. America 8, 427-436, 1924
2. - APITZ K.
Über Knochenveränderungen bei Leukämie
... Virchow's Arch. Path. Anat. 302, 300-322, 1938
3. - BATY J.M. and VOGT E. C.
Bone changes of leukemia in children
... Am. J. Roentgenol and Rad. Therapy 34, 310-314
1935
4. - BOUCHUT L. et GUICHARD A.
... Lyon Méd. p. 14, 7 Mars 1939.
5. - BOUSSER J. , BENHAMOU J.P. et SALOMON J.C.
Les lésions osseuses au cours des syndromes myélopro-
lifératifs de l'adulte. Etude clinique et radiologique.
... Le sang p. 159, 1960
6. - CHOMETTE G. , LAUMONIER R. , TAYOT J.
Anatomie pathologique des lésions osseuses des hémop-
athies malignes.
... Le sang p. 183, 1960.

7. - CLEMENS D. G. and KALMON E. B.
Chronic myelogenous leukemia : unusual bone changes
in an adult.
... Radiology 67, 399-403, 1956
8. - CONLEY B. L.
Neoplasms of Bone and related conditions : their etiology,
pathogenesis, diagnosis and treatment.
... New York Paul B. Hoeber Inc p. 404-405, 1949
9. - CRAVER L. F. and COPELAND M. M.
Changes of the bones in the leukemias.
... Arch. Surg. 30, 639-646, 1935
10. - CROIZAT P. , REVOL L. ; BERTOYE A.
Leucémie myéloïde à forme spléno-ganglionnaire évoluant
vers un tableau de leucémie aiguë à monocytes ; intérêt
de la ponction ganglionnaire. Lésions osseuses avec
fracture spontanée d'un corps vertébral. Contribution
à l'étude des hémopathies complexes.
... Lyon Méd. 170, 201-212, 225-228, 1943
11. - DANET J.
... Thèse Paris 1965
12. - De SEZE S. et RYCKEWAERT A.
Maladie des os et des articulations.
... 1 Vol. Flammarion
13. - ELLERMANN M.
Ein Fall von Myelom mit myelose der Organe und leukämischer
Blutveränderung
... Zentralblatt für Allg. Path. und Path. Anat.
34, P. 33-37, 1923

14. - ERLICH J.C. and FORER S.
Periosteal ossification in myelogenous leukemia ; report of case associated with acute rheumatic fever.
... Arch. Int. Med. 53, 938-952, 1934
15. - FEER J.B.
... Kinderheilkunde 116-155 , 1927
16. - FIEVEZ H.
Les manifestations osseuses au cours des leucémies myéloïdes
... Thèse Lille 1957
17. - GROS Ch., FRUHLING L. , KEILING R.
Sarcome myéloblastique du fémur : évolution vers une leucémie myéloïde.
... Presse Méd. 64, 1570-1571, 1956
18. - HALLERMANN
... Deutsches Arch. S. Klin. Med. 105, 47, 1929.
19. - HESCHL
Über einen Fall von Leukämie
... Virchow's Arch. F. Path. Anat. 8, 353, 1854.
20. - HEUCK
Zwei Fälle von Leukaemie mit eigenthümlichen Blut-Resp. Knochenmarksbefund.
... Virchow. Archiv. Für Rath. Anat. und Physiol. und für Klin. Medizin. t. LXXXVIII p. 475, 1879
21. - HOENISCH et QUERNER.
... Zeitschrift für Klin. Med. t. 38, 1919

22.-- HOLLARD et Coll.

Myélome, leucémie myéloïde et lymphosarcome associés.

Remarques nosologiques.

... Lyon Méd. 213 : 967-974, 28 Mars 1965

23. - HOREAU J., DAVID et SORINA

... J.Radio.Electr. 38, 787-789, 1957

24. - IZARN P., EMBERGER J.M., ROBINET J. et GARY-BOBO J.

Leucémie myéloïde chronique avec localisation tumorale osseuse.

... Montpellier Méd. 62, 94-96, 1962

25. - Von JAKSCH R.

Multiple Periostaffection und an myelogene leukämie mahnender Blutbefund

... Prag. Med. Wchnscht. 26, 2-7 ; 19-23, 1901

26. - JORKE D. , KUHN G.

Syntropie von Myelom und Myelose

... Internisten Tagung. Leipzig . 1960

27. - KARSHNER R.G.

Leukemic blood picture with roentgen changes in the bones

... Calif. West 35, 125-126 , 1931

28. - KRAEWKY N. A. et SACHAROFF M.P. (Moscou).

Les leucémies ostéosclérotiques

... Le Sang n° 3, p. 203, 1956

29. - LEHNDORFF et ZACK

... Folia Haematologica 1907

30. - LERICHE R.

Physiologie et pathologie du tissu osseux.

... Paris 1939

31. - LUNDHOLM
... Acta Paediatrica 1929
32. - MATERNOWSKA et REDLICH
... Zeits . Kinderheildinde 49, 1930
33. - MAZARE, JAUDEL, JACQUOT et COUDERC
Un cas de tumeur osseuse au cours d'une leucémie myé-
loïde.
... Lyon Méd. 1173-1185, 1960
34. - MENDL K. and SAXL O.
Bone changes in leukemia
... Ann. J. Roentgen Rad Therapy n° 44, 31-36, 1940
35. - METTIER and RUSK
... Amer. J. Path. 377, t.13 , May 1937
36. - MEYER L.M., FRIEDMANN A.B. , and GINSBERG V.
Infiltration of bone with spontaneous fracture in a
case of **chronic** myelogenous leukemia.
... Arc. Surg. 46, 514-517, 1943
37. - MINICONI P. , COTTIN S., DUBIGEON P.
Leucémie myéloïde avec localisations osseuses diffuses
... Ass. Med. Chir. Hop. NANTES - Séance du 22 Fév. 67
Compte-rendu : J. Med. NANTES 7 n° 4 - 309 Oct.-
Déc. 1967
38. - MUNK E.
Zur Kenntnis der mit maligner Geschwülstbildung ein-
hergehenden Leukämien
... Corresp. Blatt. für Schweizer Aertze 40, 1671-1680
1918

39. - NESBITT J. and ROTH R.E.
Solitary lytic bone lesion in an adult with chronic myelogenous leukemia.
... Radiology 64, 724-726, 1955
40. - NEUMANN E.
Über myelogene Leukämie
... Berl. Klin. Wchnscht 15, 69-72 ; 87-91 ; 115-119 ; 131-135, 1878
41. - OBERLING et GUERIN
... Paris Médical 91, 239, 1934
42. - OESTERLING E.
Ein Fall kombinierter Knochenbluterkrankung.
... Virchow's Arch. F. Path. Anat. 247, 589-598, 1923
43. - OLMER J. et MONGIN M.
A propos de manifestations osseuses des leucémies.
Fracture spontanée du fémur. Manifestations initiale d'une leucémie myéloïde atypique.
... Presse Méd. 65, 1542-, 1957
44. - OTTAVIANI P. , AUVERSA A., PIZZICCONI E., RILIEVI.
Clinico-radiologici delle alterazioni ossee in corso di leucemia.
... Minerva Ortop. 6, 573-575, 1955.
45. - PASCHLAU G.
Leukämische Knochenveränderungen in Roentgenbild.
... Klin. Wochens t. 13, n° 40, p. 1430, 6 Oct. 1934
46. - PASCUCCI L. M.
Chronic Leukemia : A statistical study of symptoms duration of life and prognosis.
... Radiology 39, 75-80, July 1942

47. - PETERS R. L.

Gastric plasmocytoma (or lymphoma) followed by chronic myéloïd leukemia. A rare lympho-myelo-proliferative disorder.

... South. Afr. Med. J. 39, 424, 1965

48. - PETRAKIS N.L.

Bone marrow pressure in leukemic and non leukemic patients.

... J. of clinical investigation 33, 27-34, 1954

49. - PFORRINGER

Ein Fall von leukämie mit tumorartigen zu Spontanfrakturen Führenden Markwucherungen.

... Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstrahlen 20, 405-408
1913

50. -POYNTON F.J. and LIGHTWOOD R.C.

Lymphatic leukaemia, with infiltration of periosteum simulating acute rheumatism.

... Lancet 1, 1192-1194, 1932

51. - QUENARD R.

Les réactions osseuses au cours des maladies sanguines primitives de l'adulte. Les hémopathies ostéotropes.

... Thèse Lyon n° 179, 1943.

52. - REVOL L., VIALA J.J., MOUNIER-KUHN A., PLAUCHU G.

Atteinte pseudo-myélomateuse au cours d'une leucémie myéloïde de l'adulte.

... Lyon Méd. n° 40, 55-572, 7 Oct. 1962

53. - ROSENBLUM

Über einen seltenen Fall von gemischtzelliger Leukämie mit Bildung von Grossen Geschwülsten

... Folia Haemat. 12, 125-129, 1911

54. - SHANKS S.C. and KERLEY P.
A Textbook of X-Ray.
... Diagnosis Vol. II The chest. Philadelphia W.B.
Saunders Co 2nd ed. Pp. 426-427, 1951
55. - SCHINZ H.R., BAENSCH W.E. , FRIEDL E. and UEHLINGER E.
Roentgen diagnostics.
... First American edition, edited by James T. Case.
New York, Grune and Stratton Vol. II, pp 958-968 1952
56. - SCHMORL.
Leukämie mit Ausgang in osteosclerose.
... Mund. Med. Wochens p. 537, 1904
57. - SCHWARTZ
... Cité par MOSER - Revue Med. Suisse Rom. 802-832
1927
58. - SILVERMANN F. N.
The skeletal lesions in leukemia
... Ann. J. Roentgen Rad. Therapy 59, 819-844, June 1948
59. - SNAPPER J.
Medical Clinics on bone diseases,
... 2nd New York Interscience Publishers, 281-284 1949
60. - STOBBE H.
Syntropie von chronischer lymphadenose und Plasmozytom.
... Acta Haemat. 27, 180, 1962
61. - STUHL . et ROUFFIAT J.
Les lésions osseuses au cours des leucémies chroniques
de l'adulte.
... Presse Med. 65, 1196-1199, 1957

62. - TAYLOR H.K.

Periosteal changes in a case of lymphatic leukemia
... Radiology 6, 523-525, 1926

63. - TOWNSEND

A Single myeloid bone tumor associated with a blood
picture of chronic myelocytic leukämia.
... The Canadian Medic. Assoc. J. 352-354, 1939

64. - UEHLINGER E.

Die Skelettveränderungen bei Leukämie.
Fortschr Roentgenstr. 77, 263-276, 1952

65. - WINDHOLZ F. and FOSTER S.E.

Bone sclerosis in leukemia and in non-leukemic myelosis
... Amer. J. Roentgenol. 61, 61-76, 1949.
